

合併症・副作用への対策プロジェクト

研究分担者 仲瀬裕志 札幌医科大学消化器内科学講座 教授

研究要旨本プロジェクトでは、(1)潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス(以下CMV)の診断および治療を目的とした前向き試験を立案した。(2)炎症性腸疾患に対するステロイド投与による骨代謝への影響を検討するための前向き試験の立案。(3)炎症性腸疾患における血栓症の頻度を捉えるために、前向き観察試験を行った。

共同研究者

松浦 稔 (京都大学医学部附属病院)
山田 聡 (京都大学医学部附属病院)
小野寺 馨 (札幌医科大学消化器内科学講座)
鈴木康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院)
竹内 健 (東邦大学医療センター佐倉病院)
山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院)
長沼 誠 (慶応義塾大学医学部)
松岡克善 (東京医科歯科大学)
藤井俊光 (東京医科歯科大学)
福井寿朗 (関西医科大学内科学 第三講座)
高津典孝 (田川市立病院)
藤谷幹浩 (旭川医科大学内科学講座)
安藤勝祥 (旭川医科大学内科学講座)
稲場勇平 (市立旭川病院消化器病センター)
野村好紀 (旭川医科大学内科学講座)
上野伸展 (旭川医科大学内科学講座)
盛一健太郎 (旭川医科大学内科学講座)
前本篤男 (札幌東徳洲会病院 IBD センター)
蘆田知史 (札幌徳洲会病院 IBD センター)
田邊裕貴 (国際医療福祉大学病院消化器内科)
高後 裕 (国際医療福祉大学病院消化器内科)

瘍性大腸炎に合併するCMV感染症の診断、治療法の確立(担当 松浦 稔)(2)炎症性腸疾患患者に対する短期ステロイド投与が及ぼす骨代謝への影響(担当 松浦 稔)(3)炎症性腸疾患における血栓症の頻度ならびに危険因子の同定を行う。(担当 藤谷幹浩)

B. 研究方法

(1)定量的Mucosal PCRによるCMV-DNA値をマーカーとした前向き試験のプロトコル作成に取り組む。(2)炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する多施設共同研究。前向き観察研究に関してのプロトコルの作成に取り組む。(3)入院した炎症性腸疾患患者に対し、エコー、CT、MRIを行うことにより前向き観察研究を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「GCPの遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して臨床試験実施計画書を作成し、各施設の倫理委員会(IRB)の承認を得ている。臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意を得た上で、実施している。また、症例毎に決められたコード番号により、臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報保護、人権への配慮、プライバシーの

A. 研究目的

炎症性腸疾患には、疾患自体に伴う合併症ならびに治療経過中に生じる合併症が存在する。本プロジェクトでは、主として(1)潰

保護に努めている。

C. 研究結果

(1) CMV-DNA 値をマーカーとした前向き試験のプロトコール作成は完成した。京都大学の方では、倫理委員会の承認が得られた。現在、多施設で倫理委員会での審査中であり、試験はすでに実施可能状態である。

(2) 炎症性腸疾患患者に対する短期ステロイド投与が及ぼす骨代謝への影響に関する前向き研究のプロトコールはほぼ完成した。再度、共同研究者間で調整し、各倫理委員会に提出予定である。

(3) 入院中の炎症性腸疾患患者の血栓リスク、欧米よりも高いことが示唆された。

D. 考察

潰瘍性大腸炎に合併した CMV 感染の治療法については、未だに結論がついていない。

今回、我々が完成したプロトコールによる前向き研究がその回答を導きだしてくれると考えられる。炎症性腸疾患患者に対する短期ステロイド投与が及ぼす影響は、未だに明らかではない。従って、我々が考案中の前向き観察研究のプロトコールの確立が望まれる。さらに、本邦においても、炎症性腸疾患患者における血栓傾向は高く、今後は、血栓予防の介入試験を検討すべきである。

E. 結論

CMV 感染合併に対する治療指針を確立するためのプロトコールを確立し得た。本試験を遂行し、新たなエビデンスを世界に発信する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakase H, Herfarth H. Cytomegalovirus

(CMV) colitis, CMV hepatitis and systemic CMV infection - common features and differences. *Inflamm Intest Dis*. 2016, 1:15-23.

2. Nakase H, Onodera K. targeting cytomegalovirus during ulcerative colitis flare-ups. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016, Jun2:1-7.

3. Nakase H, Keum B, Ye BD, Park SJ, Koo HS, Eun CS. Treatment of inflammatory bowel disease in Asia: the results of a multinational web-based survey in the 2(nd) Asian Organization of Crohn's and Colitis (AOCC) meeting in Seoul. *Intest Res*. 2016,14:231-239.

4. Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Naoki M, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H. Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages. *Scientific Reports*. 2016, 6:35014.

5. Iida T, Goto A, Nakase H. An unusual cause of persistent abdominal pain. *Gastroenterology*. 2016, 151:811-812.

6. Kai M, Niinuma T, Kitajima H, Yamamoto E, Harada T, Aoki H, Maruyama R, Toyota M, Sasaki Y, Sugai T, Tokino T, Nakase H, Suzuki H. TET1 Depletion Induces Aberrant CpG Methylation in Colorectal Cancer Cells. *PLoS One*. 2016. 11:e0168281.

7. Yoshino T, Nakase H, Takagi T, Bamba S, Okuyama Y, Kawamura T, Oki T, Obata H, Kawanami C, Katsushima S, Kusaka T, Tsujikawa T, Naito Y, Andoh A, Kogawa T. Risk factors for developing colorectal cancer in Japanese patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study-CAPITAL (Cohort and

Practice for IBD total management in Kyoto-Shiga Links) study I. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016,3(1):e000122.

8. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 151:1122-1130, 2016.
9. Hiejima E, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Saida S, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T. Diagnostic accuracy of Endoscopic features of pediatric acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Dig Endosc.* 28; 548-55, 2016.
10. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, Kusaka T, Uose S, Hiroshi H, Tojo M, Noda T, Arasawa S, Izuta M, Kubo A, Ogawa C, Matsunaka T, Shibatouge M. Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc.* 28: 67-74, 2016.
11. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M,

Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T, Diamond Study Group. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: A prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis.* 10:1259-1266, 2016.

12. Yamasaki K, Matsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Morokuma T, Iwao Y, Matsumoto T, Ohi H, Andoh A, Esaki M, Aoyagi K, Sugita A, Nakase H, Fujiya M, Higashi D, Futami K. Retrospective Analysis of Growth Speed of 54 Lesions of Colitis-associated Colorectal Neoplasia. *Anticancer Res.* 36:3731-3740, 2016.

2.学会発表

1. Nakase H. Optimizing the use of current treatment to achieve therapeutic success. Seoul International Digestive Disease. Seoul 2016. November. 24
2. Nakase H. Diagnostic and therapeutic endoscopy in inflammatory bowel disease. Seoul International Digestive Disease. Seoul 2016 Nov 25.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし